重症出血を伴う外傷患者における、死亡、血管閉塞イベントおよび輸血に関するトラネキサム酸の効果（CRASH-2）：無作為化プラセボ比較対照試験

Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial

CRASH-2 trial collaborators

Summary

Background Tranexamic acid can reduce bleeding in patients undergoing elective surgery. We assessed the effects of early administration of a short course of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and the receipt of blood transfusion in trauma patients.

Methods This randomised controlled trial was undertaken in 274 hospitals in 40 countries. 20 211 adult trauma patients with, or at risk of, significant bleeding were randomly assigned within 8 h of injury to either tranexamic acid (loading dose 1 g over 10 min then infusion of 1 g over 8 h) or matching placebo. Randomisation was balanced by centre, with an allocation sequence based on a block size of eight, generated with a computer random number generator. Both participants and study staff (site investigators and trial coordinating centre staff) were masked to treatment allocation. The primary outcome was death in hospital within 4 weeks of injury, and was described with the following categories: bleeding, vascular occlusion (myocardial infarction, stroke and pulmonary embolism), multiorgan failure, head injury, and other. All analyses were by intention to treat. This study is registered as ISRCTN86750102, Clinicaltrials.gov NCT00375258, and South African Clinical Trial Register DOH-27-0607-1919.

Findings 10 096 patients were allocated to tranexamic acid and 10 115 to placebo, of whom 10 060 and 10 067, respectively, were analysed. All-cause mortality was significantly reduced with tranexamic acid (1463 [14·5%] tranexamic acid group *vs* 1613 [16·0%] placebo group; relative risk 0·91, 95% CI 0·85–0·97; p=0·0035). The risk of death due to bleeding was significantly reduced (489 [4·9%] *vs* 574 [5·7%]; relative risk 0·85, 95% CI 0·76–0·96; p=0·0077).

Interpretation Tranexamic acid safely reduced the risk of death in bleeding trauma patients in this study. On the basis of these results, tranexamic acid should be considered for use in bleeding trauma patients.

Funding UK NIHR Health Technology Assessment programme, Pfizer, BUPA Foundation, and J P Moulton Charitable Foundation.

要旨

背景：トラネキサム酸は選択的外科手術において患者の出血を軽減させる。本研究では外傷患者にトラネキサム酸を早期短期間投与した時の有効性及び安全性を、死亡、血管閉塞イベント、輸血を評価項目として検討した。

方法：

本無作為化比較試験は40カ国、274施設において実施された。20211人の重症出血、あるいはそのリスクを有する成人外傷患者を、受傷8時間以内にトラネキサム酸投与群（1gを10分間で初回負荷後、1gを8時間持続点滴）、またはプラセボ投与群のどちらか一方に無作為的に割付けた。

無作為化割付はコンピューター乱数発生により生じた8毎の症例数塊に基いた分配配列（層別置換ブロック法）を用い、センター毎に調整された。治療割付に関しては、被検者及び研究関係者（現地試験員及び治験調整センター員）に対し二重盲検法を適応した。
　本試験の主要評価項目は、受傷4週間以内の在院死であり、以下の死因に分類された；出血、血管閉塞イベント（心筋梗塞、脳梗塞、肺塞栓）、多臓器不全、頭部外傷、その他。全ての分析はITT（intention to treat）のもとに実施された。この研究はISRCTN86750102 Clinicaltrials.gov NCT00375258, South African Clinical Trial Register DOH-27-0607-1919に登録されている。

結果：
10096例の患者がトラネキサム酸投与群、10115例がプラセボ投与群に割付けられ、うち10060例、10067例がそれぞれ分析の対象となった。全原因による死亡リスクはトラネキサム酸投与群で有意に減少した。（トラネキサム酸投与群1463例〔14.5%〕vsプラセボ投与群1613例〔16.0%〕；RR 0.91、95%CI 0.85-0.97；p=0.0035）。出血が原因の死亡リスクも有意に減少した。（489〔4.9%〕vs 574〔5.7%〕；RR 0.85、95%CI 0.76-0.96；p=0.0077）。

結論：
本研究においてトラネキサム酸は重症出血を伴う外傷患者の死亡リスクを有害事象の増加なく安全に低下させた。以上より、出血を伴う外傷患者にはトラネキサム酸の投与が考慮されるべきである。

資金提供：UK NIHR Health Technology Assessment programme, Pfizer, BUPA Foundation, and J P Moulton Charitable Foundation.

はじめに

外傷は全世界において主要な死因である。[1,2]
毎年世界中で100万人以上の人が交通外傷により命を落としている。交通事故は世界で9番目に主要な死因であり、2020年までに3番目に主要な死亡および障害の原因になると予測されている。毎年約160万人が対人間、または集団における暴力行為や、自損行為で死亡している。また90%以上の外傷死は、低所得国及び中流所得国で起きている。[2]
出血は病院内での外傷死の原因の約1/3を占めており、多臓器不全死の起因にもなり得る。[3]

止血機構は重度の血管損傷が生じた場合、それが外傷性、医原性に関わらず、生体の循環維持を補助する役割を担う。[4]
大手術や外傷では同様の止血反応が惹起されるが、いずれの状況下においても重症失血は血液凝固体機能に多大な負荷をかける。手術や外傷に対する生体反応の一部はclot breakdown（線維素溶解）が刺激されることであるが、場合によっては病的反応（線溶亢進）に移行する例もある。[4]
抗線維素溶解薬は、手術に対して正常もしくは過剰な線維素溶解反応を起こした患者の失血を軽減し、更には明らかな手術後の合併症のリスク増加も認めていない。[5]
　トラネキサム酸はアミノ酸リジンの合成誘導体であり、プラスミノーゲンのリジン結合部を切断することにより線維素溶解を抑制する。[6]
待機手術におけるトラネキサム酸の効果をみた無作為化試験の系統的レビューでは、患者数3836例を含む53試験が検討された。[5]
この系統的レビューではトラネキサム酸により輸血の必要性が1/3低下し（RR 0.61、95%CI 0.54-0.70）、死亡リスクにも低下を認めたが（0.61、0.32-1.12 ）有意差は認めなかった。[5]
手術と外傷において同様の止血反応が惹起されることを考慮すると、[4]
トラネキサム酸は外傷患者においても出血による死亡のリスクを減らす可能性があると考えられる。しかしながら、現在に至るまで外傷患者におけるトラネキサム酸の有効性を検証した無作為化臨床試験はない。[7]
よって本研究では、重症出血あるいはそのリスクを有する外傷患者を対象に、トラネキサム酸の早期短期間投与の有効性を、死亡、血管閉塞イベント、輸血の必要性などを評価項目として検証した。

I　試験方法

１．試験デザイン及び対象

　CRASH-2（Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 2）は、トラネキサム酸の早期短期間投与の効果を、死亡、血管閉塞イベント、輸血の必要性という点に関して検証した大規模なプラセボ比較試験である。本試験は40カ国、274施設において実施された。最初の患者登録は2005年の5月である。また本研究の目的、方法及びプロトコールは以前に報告されており、試験プロトコールに関しては2005年に専門家審査を受け、Lancetウェブサイトに公開されている。
　重症出血（収縮期血圧<90mmHg、または心拍数>110回/分、またはその両方）、もしくは重症出血のリスクを有すると判断された成人外傷患者で、受傷後8時間以内の患者を本試験の対象とした。また担当医がトラネキサム酸を投与すべきか否かの確信がない場合、その患者は対象に含まれた。（すなわち症例登録は不確定性原理に基づいて施行された）。[8]
担当医が明らかにトラネキサム酸の適応があると判断した症例は、無作為化割付の対象にはならず、同様に、トラネキサム酸治療が明らかに禁忌とみなされる症例も対象外となった。しかしながら、担当医がこの薬品を投与すべきかどうかの確信がない症例は、無作為化割付の対象となった。

試験参加施設における同意取得方法は、現地の法規制と適切な倫理委員会により確立された。インフォームドコンセントは身体的、精神的に許容すれば患者本人から取得した。患者本人からの入手が不可能な場合は、親戚や代理人などから代理承諾が取得された。更に、代理人からの入手も不可能な場合は、もし現地の規則上認可されれば、同意を保留または放棄することが出来た。同意が保留、また代理人から取得された場合は、患者の状態が許容し次第、改めて患者本人に研究について

の説明を行い、必要に応じ収集したデータの使用に関する同意が得られた。

２．無作為化と盲検化

試験の対象者基準が確認され、現地規定に基づいた同意取得が終了した後、患者の無作為化割付が試行された。無作為化はコンピューター乱数発生により生じた8毎の症例数塊に基いた分配配列（層別置換ブロック法）を用い、センター毎に調整された。電話での無作為化割付が実施不可能な施設では、異なる８つの番号がついた治療パックを含む箱から、最小番号のパックを選択するパックシステムが用いられた。パック番号を除いては、どの治療パックの外観も同一である。パック番号は登録用紙に記録され、英国、ロンドンにある国際臨床試験調整センターに送られた。確実な電話通信が利用可能な施設では、オックスフォード大学臨床試験サービス部（CTSU）の電話無作為化サービスが利用された。このサービスは最小化アルゴリズムを使用しており、治療割付に関し、その病院においてどの治療パックが利用可能かを考慮した上で、対象者の性別、年齢、受傷後からの経過時間、外傷の種類（鈍的外傷か貫通傷か）、グラスゴーコーマスコア、収縮期血圧、呼吸回数、中心毛細血管再充満時間、国別が調整された。治療パック番号が記録された時点で、パックが開封されたか否か、または割付けられた治療が開始されたか否かに関わらず、その患者は本研究へ登録された。治療割付に関しては、被検者及び研究関係者（現地調査員及び臨床試験調整センター員）に二重盲検法が適応された。

トラネキサム酸、及びプラセボ薬のアンプルは識別不能である。トラネキサム酸はPfizer、Sandwich、(英国）により製造され、プラセボ薬は英国カーディフのSt Mary’s Pharmaceutical Unitにより製造された。また治療パックは独立の臨床試験供給会社（Bilcare、Crickhowell、英国）により準備された。アンプルの公正な盲検化と正確なコード化を確保するため、内容物を確認する高性能液体クロマトグラフィーで、独立無作為に各々のバッチが検査された。緊急時の非盲検化（個人の治療割付の公開）はCTSUへの電話連絡により可能とした。

３．方法

患者は無作為化割付により、トラネキサム酸（初回負荷量1gのトラネキサム酸を10分間で投与後、更に1gを8時間かけて持続点滴）または、プラセボ（0.9%生理食塩水、同様の方法で投与）のいずれかの投与を受けた。全患者に個別の番号がついた治療パックが割り当てられ、その中には500mgのトラネキサム酸アンプル4本、またはプラセボアンプル4本、0.9%生理食塩水100mL１パック（初回負荷用）、注射器、注射針、試験の詳細と無作為化番号が記載されたシール数枚（点滴バッグ用、データ収集用紙用、患者カルテ用）、そして取扱説明書がそれぞれ支給された。また各々の箱には患者や代理承諾者に対する情報提供用パンフレット、同意書、データ収集用紙が支給された。シール、取扱説明書、パンフレット、書類等には現地用語が使用された。

４．評価方法及び事前に設定したのサブグループ分析

主要評価項目は受傷後4週間以内の在院死とした。また死因は以下の分類に従って記録された：出血、血管閉塞イベント（心筋梗塞、脳梗塞、肺塞栓）、多臓器不全、頭部外傷、その他。副次評価項目は血管閉塞イベント（心筋梗塞、脳梗塞、肺塞栓、深部静脈血栓症）、外科手術（脳外科、胸部、腹部、骨盤外科）、輸血治療の有無そして輸血製剤の単位数とした。更に退院時、または継続入院中であれば病日第28日に、5-point Modified Oxford Handicap Scaleを用いて、患者の依存度評価を実施した。このスケールにより、患者依存度はA:死亡または依存（死亡、一日中世話を要する完全依存、常時の世話は要さないが依存）、B:自立（生活様式に多少制限が生じるも自立、軽度の症状のみ、無症状）の2群に分類された。[9]
また、遺伝子組み換え活性型第七因子製剤の使用と、合併症としての消化管出血に関するデータも収集された。事前に予測された試験治療の合併症に関するデータは結果用紙に収集された為、それ以外の重篤で予想外かつ試験治療との関連を疑う有害事象のみが別に報告された。なお以上の評価項目は、患者の無作為化割付後第28日目までの入院期間中に発

生した場合に記録された。収集されたデータは電子媒介（e-mailで送付できる暗号化電子データフォーム、または安全サーバーにアップロード）か、ファックスでロンドンの臨床試験調整センターに送付され、中央データベースに入力された。また試験データ内容の質を監視する目的で、中央統計データ監査、及び現地病院視察時に患者の結果用紙と診療記録の比較検討が実施された。

治療の効果は、以下４つの基本特性に応じて主要評価項目を再分割し、報告することとした。：（１）受傷後の推定経過時間（<1、1ー3、3ー8h）；（２）収縮期血圧（≦75、76-89、≧90mmHg）；（３）グラスゴーコーマスコア（重度3-8、中等度9-12、軽度13-15）；（４）外傷分類（貫通傷のみ、もしくは鈍的外傷；これは鈍的外傷と貫通傷の混合傷も含む）

５．統計分析

　統計分析に関する計画書は、非盲検化（治療割付の公開）の前に全ての倫理委員会と監督機関に送られた。死亡リスクが約20%に及ぶ可能性があり、その場合2%の死亡リスク減少でさえ重要であると考えられたため（これは死亡リスクがトラネキサム酸投与群でRR 0.9に匹敵）、総患者数2万人の試験が計画された。これにより85%の確立で0.01以下の両側P値、95%の確立で0.05以下の両側P値を獲得する可能性があった。全て包括解析（ITT）を実施した。各々の2項値データ（AかBといった2つの対立項目で表される結果）に対しては、統計学的有意差を評価するため、RR（相対危険度）、95%CI（95%信頼区間）及び両側P値が算出された。RRは、ある事象が、プラセボ群に対しトラネキサム酸投与群で何倍の頻度で起きたか（RR>1）、もしくは減少したか（RR<1）を比で示したものである。事前に特定したサブグループ分析（主要評価項目のみ）に関しては、RR（相対危険度）、99%CI（99%信頼区間）及び両側P値が算出された。サブグループ間の治療効果における不均一性（heterogeneity）は、$\chi 2$乗検定を用いて評価した。治療効果の均一性（hemogeneity）に反する有力な証拠（P<0.001）がない限りでは、全体のRRが全サブグループにおけるRRの最も信頼できる近似値であると事前に特定した。また数値型データに対しては、平均値と標準偏差が算出された。また各々の対数（logarithm）の平均値の差に対する両側P値が算出された。関連データが利用できる単独の症例を含め、徹底的な症例分析が施行された。不明なデータに関する補填（書き込み）は行なわれていない。なお試験経過中に、独立した統計専門家により非盲検的中間分析が施行され、データ監査及び倫理委員会に報告された。

　この研究はISRCTN86750102、Clinicaltrials.gov NCT00375258、及びSouth African Clinical Trial Register DOH-27-0607-1919に登録されている。

６．資金提供者の役割

　研究デザイン、データ収集、データ分析、データ解釈もしくは報告書の著述に関し、本研究の資金提供者によるいかなる関与も認めなかった。著作委員会が本研究における全データの利用権利、及び刊行出版に関する最終決定件を有する。
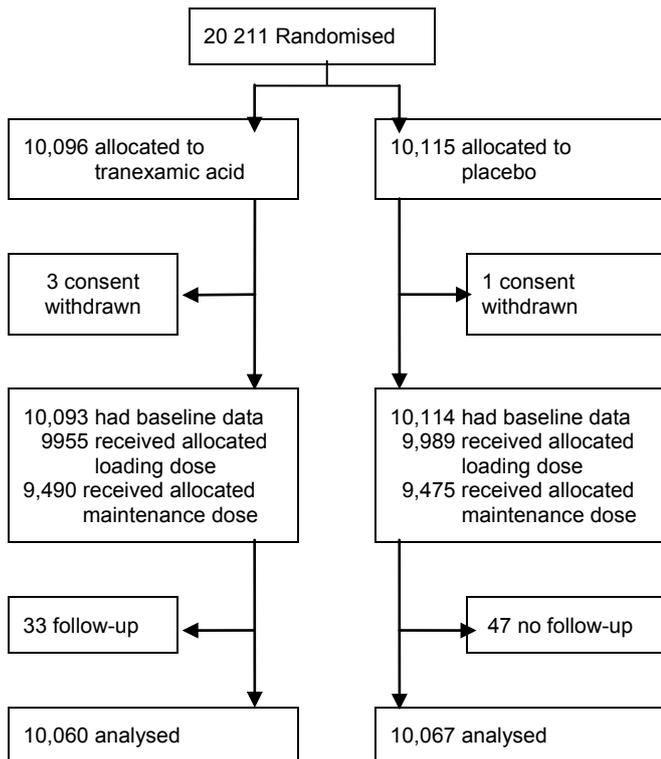
Figure1: Trial Profile（解析対象集団内訳）

II　結果

Figure 1は試験プロフィール（解析対象集団の内訳）を示す。20211例がトラネキサム酸投与群、またはプラセボ投与群に無作為に割付けられ（figure1）、うち20116例が現地でのパックシステムによる無作為化、また95例が電話による無作為化を使用した。無作為化割付後に同意を撤回した4例の患者データは、試験対象より除外された。試験に登録されたうちの5例は、後に16歳以下だと判明し、4例は年齢不詳であった。23例は受傷後8時間以上経過してから試験に登録されていおり、11例では、受傷した時間が不明であった。9例には非外傷性の出血が認められた。3例には割付けられた治療パックではないパックが使用されていた。34例では、事前に計画された同意取得手順が完全には遵守されていなかった。関連倫理委員会が報告を受け、データ使用の許可が下りた結果、同意を撤回した4例を除いた全症例がこの試験の対象となった。

	Tranexamic acid [n=10,093]	Placebo [n=10,114]
Sex		
Men	8,439 (83·6%)	8,496 (84%)
Women	1,654 (16·4%)	1,617 (16%)
Not known	0	1 (0·01%)
Age (years)		
Mean (SD)	34·6 (14·1)	34·5 (14·4)
<25[#]	2,783 (27·6%)	2,855 (28·2%)
25-34	3,012 (29·8%)	3,081 (30·5%)
35-44	1,975 (19·6%)	1,841 (18·2%)
>44	2,321 (23·0%)	2,335 (23·1%)
Not known	2 (0·02%)	2 (0·02%)
Time since injury (h)		
Mean (SD)	2·8 (2·2)	2·9 (2·6)
≤1	3,756 (37·2%)	3,722 (36·8%)
>1 to ≤3	3,045 (30·2%)	3,006 (29·7%)
>3*	3,287 (32·6%)	3,380 (33·4%)
Not known	5 (0·05%)	6 (0·06%)
Type of injury		
Blunt[†]	6,812 (67·5%)	6,843 (67·7%)
Penetrating	3,281 (32·5%)	3,271 (32·3%)
Systolic blood pressure (mm Hg)		
≤75	1,566 (15·5%)	1,608 (15·9%)
76-89	1,615 (16.0%)	1,697 (16·8%)
>89	6,901(68·4%)	6,791 (67·1%)
Not known	11 (0·11%)	18 (0·18%)
Respiratory rate (per min)		
<10	160 (1·6%)	149 (1·5%)
10-29	8,355 (82·8%)	8,436 (83·4%)
>29	1,491 (14·8%)	1,429 (14·1%)
Not known	87 (0·86%)	100 (0·99%)
Central capillary refill time (s)		
2 or less	3,432 (34·0%)	3,406 (33·7%)
3 to 4	4,665 (46·2%)	4,722 (46·7%)
>4	1,699 (16·8%)	1,672 (16·5%)
Not known	297 (2·9%)	314 (3·1%)
Heart rate (beats per min)		
<77	875 (8·7%)	871 (8·6%)
77-91	1,727 (17·1%)	1,770 (17·5%)
92-107	2,556 (25·3%)	2,546 (25·2%)
>107	4,872 (48·3%)	4,853 (48·0%)
Not known	63 (0·62%)	74 (0·73%)
Glasgow Coma Score (total)		
Severe [3-8]	1,799 (17·8%)	1,839 (18·2%)
Moderate [9-12]	1,353 (13·4%)	1,351 (13·4%)
Mild [13-15]	6,934 (68·7%)	6,908 (68·3%)
Not known	7 (0·07%)	16 (0·16%)
Any protocol violation	39 (0·4%)	39 (0·4%)

Data are number (% of group total), unless otherwise indicated. *Includes five patients younger than 16 years. *Includes 23 patients randomly assigned more than 8h alter injury. [†] includes patients with both blunt and penetrating and those with only blunt injuries.

Table 1: Baseline data for participants

両治療群は、全ての基本的な患者背景因子について均衡が保たれていた。（table1; ウェブ付録p1において、経過追跡した患者の基礎デーを示す）。主要評価項目に関するデータは20127例（99.6%）の対象患者、うちトラネキサム酸投与群10060例、プラセボ投与群10067例で利用可能であった。そのうち19944例（91.1%）が初期負荷量を、18965例（94.2%）が8時間の持続点滴量の投与を終了したことが確認された。3076例（15.3%）が死亡し、うち1086例（35.3%）は無作為化割付当日に死亡した（figure2）。出血による死亡は計1063例で、うち637例（59.9%）は割付け当日であった。

全原因による死亡リスクはトラネキサム酸投与群で有意に減少した（table2）。死亡のRR（相対危険度）は0.91であった（95%CI 0.85-0.97；p=0.0035；table2）。出血による死亡リスクも有意に減少しており（table2）、これは無作為化割付当日の出血死に関しても同様に明らかであった。（282〔2.8%〕トラネキサム酸投与群vs355〔3.5%〕プラセボ投与群；RR 0.80、95%CI 0.68-0.93；p=0.0036）。血管閉塞イベントによる死亡は、トラネキサム酸投与群33例（0.3%）vs プラセボ投与群48例（0.5%）であり、うちそれぞれ7 vs 22例が心筋梗塞に起因、8 vs 5例が脳梗塞に起因、18 vs 21例が肺塞栓症に起因した。多臓器不全、頭部外傷、その他の原因による死亡数は、両群群で有意差を認めなかった。

血管閉塞イベント例（致死性もしくは非致死性）は両群間で有意差を認めず、トラネキサム酸投与群では168例（1.7%）において、またプラセボ投与群では201例（2.0%）において一つ以上の血管閉塞イベント（心筋梗塞、脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症）を認めた（table3）。

血液製剤の使用はトラネキサム酸投与群で5067例（50.4%）、プラセボ投与群で5160例（51.3%）あった（table3）。トラネキサム酸群輸血例の平均輸血量は6.06単位（SD9.98）であったのに対し、プラセボ投与群は6.29単位（10.31）であった。トラネキサム酸投与群では4814例（47.9%）で一回以上の外科手術（脳外科、胸部、腹部、骨盤外科）が施行されたのに対し、プラセボ投与群では4836例（48%）であった。遺伝子組み換え活性型第七因子製剤の治療が行なわれたのは17症例のみ（トラネキサム酸投与群13例vsプラセボ投与群4例）であった。両群それぞれ132例ずつに消化管出血が認められた（p=0.99）。

トラネキサム酸投与群の3453例（34.3%）が死亡、あるいは退院時か第28病日の時点で依存の分類に類別され、プラセボ投与群でこれに当たる症例は3562例（35.4%）であった（RR0.97、95%CI 0.93-1.00；p=0.12）。トラネキサム酸投与群1483例（14.7%）、プラセボ投与群1334例（13.3%）が退院時または第28病日の時点で無症状であった（table3）。1846例（9.2%）が第28病日の時点で未だ入院していた（958 vs 888）。

治療効果の均一性（homogeneity）に反する明らかな証拠（P<0.001）がない限りでは、全体のRRが全サブグループにおけるRRの最も信頼性の高い近似値であると事前に特定した。本研究で事前設定した以下のどのサブグループ分析においても、（不均一性）heterogeneityの証拠を示すデータは認めなかった：収縮期血圧（heterogeneity p=0.51）；無作為化割付時におけるグラスゴーコーマスコア（p=0.50）；外傷の種類（p=0.37）；受傷から無作為化割付までの時間（p=0.11）。これらの分析の最後に、digit preference（1時間、1.5時間など区切りの良い特定の数字を報告する傾向）のため、受傷早期のグループ（<1h）に入る患者数は少なく、サブグループ算出は不正確であった。よって、受傷早期のグループを受傷後1時間を含めた一時間以内（≦1h）の症例と定義した。（post hoc）（figure3 ）

緊急の非盲検化（個人の治療割付の公開）を要する症例は無く、重篤で事前に予想せずかつ試験治療との関連を疑う有害事象も認めなかった。
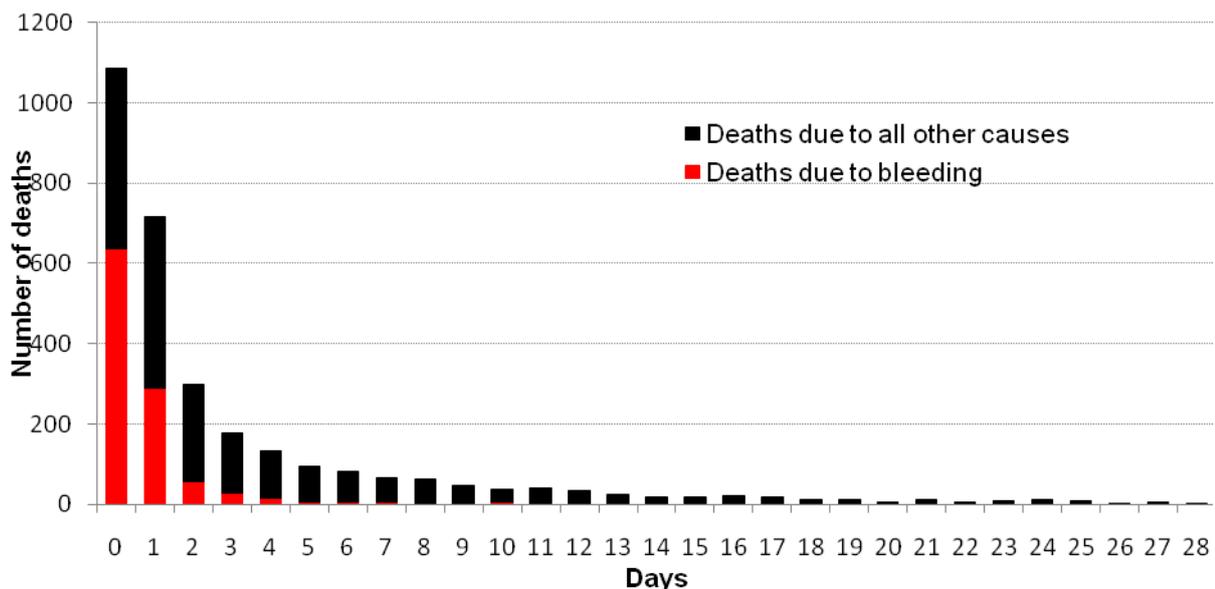
Figure 2: Morality by days from randomisation

Cause of death	Tranexamic acid [n = 10,060]	Placebo [n = 10,067]	RR (95% CI)	p value (two-sided)
Any cause of death	1,463 (14·5%)	1,613 (16·0%)	0·91 (0·85 – 0·97)	0·0035
Bleeding	489 (4·9%)	574 (5·7%)	0·85 (0·76 – 0·96)	0·0077
Vascular occlusion*	33 (0·3%)	48 (0·5%)	0·69 (0·44 – 1·07)	0·096
Multiorgan failure	209 (2·1%)	233 (2·3%)	0·90 (0·75 – 1·08)	0·25
Head injury	603 (6·0%)	621 (6·2%)	0·97 (0·87 – 1·08)	0·60
Other causes	129 (1·3%)	137 (1·4%)	0·94 (0·74 – 1·20)	0·63

Data are number (%), unless otherwise indicated. RR=relative risk.*Includes myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism.

Table 2: Death by cause

III　考察

本研究結果より、重症出血、あるいはそのリスクを有する外傷患者への早期トラネキサム酸投与は、血管閉塞イベント（致死性または非致死性）の明らな増加を認めずに、出血死のリスクを減少させることが証明された。また、全原因による死亡リスクも、トラネキサム酸群で有意に減少した。

試験の対象者基準は臨床的であり、検査結果に基づくものではなかった。患者は低血圧または頻脈に基づいて進行性の重症出血があると判断された場合、または重症出血のリスクが高いと考えられた場合（例えば出血が代償されバイタルサインは安定している症例や出血が止まったかに見えるが容量負荷蘇生による再出血の可能性を有する症例）は、試験対象と判断された。外傷性出血の状況下では、輸液蘇生などの治療手段を考慮すると同時に、出血の有無を確認するために多様な臨床兆候を評価する必要がある。よって臨床に基づいた対象者基準の使用は適切であると言える。また本研究におけるこのような臨床的対象者基準の使用、及び多種多様な施設における大規模な症例研究は、その結果が広範囲に渡って適用され得ることを支持している。

本研究には長所と短所がある。無作為化法により参加した臨床医が治療割付を予見できない仕組みが確保された。また症例の基本背景は両群間で充分な均衡がとれていた。全ての分析には包括解析（ITT）が適応され、無作為割付された患者のほぼ全てが追跡調査されたため、紛失データに対して帰属法（インピュテーション法）使用の必要性がなかった。主要評価項目は全ての原因による死亡であったが、本研究において外傷出血の診断は困難なことがあり、対象
患者の中には無作為化の時点で出血を伴わない例があったかも知れない。この誤診断を考慮に入れると、出血死に関するトラネキサム酸の効果を示した本研究のパワー（治療効果

に有意差があるかを検出する能力）が弱まる可能性はある。しかしながら、今回の研究においては有意な出血死の減少が確認された。

トラネキサム酸投与群における非致死性血管閉塞イベントの増加は見られなかったが、これに関する評価の正確性は低く、リスク増加の可能性を完全に除外することは出来ない。臨床試験結果の評価においては、診断感度が不十分であったとしても、擬陽性がわずか（つまり特異度が高い）であれば、相対危険度（RR）の算出には偏りがでない。[12]
従って本試験では非致死性血管閉塞イベントの診断に高い特異度を要求し、明らかな血管閉塞イベントの臨床的根拠がある場合にのみ記録するように規定した。結果として、これらの病変の発症頻度は過少報告されている可能性がある。しかしながら非致死性血管閉塞イベントの相対危険度（RR）の評価には、偏りがないと考えられる。[12]
本研究の一つの弱点は、トラネキサム酸がどのような機序で外傷性出血患者の出血死リスクを低下させるかに関する洞察が貧弱な点である。重症外傷患者では早期の凝固異常の頻度は高く、死亡リスクの増加と本質的な関連がある。[13]
線溶亢進がこれらの血液凝固異常のうちで一般的に見られる特徴であるとする最近の研究は、トラネキサム酸のような抗線維素溶解薬がこのような作用機序を通して効力を発揮している可能性を示唆している。更に、トラネキサム酸の経静脈投与には早期（4h以内）の抗線維素溶解効果がある。[14]

	Tranexamic acid (n=10060)	Placebo (n=10067)	RR (95% CI)	p value
Vascular occlusive events[#]				
Any vascular occlusive event	168 (1·7%)	201 (2·0%)	0·84 (0·68 – 1·02)	0·084
Myocardial infarction	35 (0·4%)	55 (0·6%)	0·64 (0·42 – 0·97)	0·035
Stroke	57 (0·6%)	66 (0·7%)	0·86 (0·61 – 1·23)	0·42
Pulmonary embolism	72 (0·7%)	71 (0·7%)	1·00 (0·73 – 1·40)	0·93
Deep vein thrombosis	40 (0·4%)	41 (0·4%)	0·98 (0·63 – 1·51)	0·91
Need for transfusion and surgery				
Blood product transfused	5,067 (50·4%)	5,160 (51·3%)	0·98 (0·96 – 1·01)	0·21
Any surgery	4,814 (47·9%)	4,836 (48·0%)	1·00 (0·97 –1·02)	0·79
Neurosurgery	1,040 (10·3%)	1,059 (10·5%)	0·98 (0·91 – 1·07)	0·67
Chest surgery	1,518 (15·1%)	1,525 (15·2%)	1·00 (0·93 – 1·06)	0·91
Abdominal surgery	2,487 (24·7%)	2,555 (25·4%)	0·97 (0·92 – 1·00)	0·28
Pelvic surgery	683 (6·8%)	648 (6·4%)	1·05 (0·95 – 1·17)	0·31
Median (IQR) units of blood product transfused*	3 (2-6)	3 (2-6)	..	0·59[‡]
Dependency				
No symptoms	1,483 (17·3%)	1,334 (15·8%)	1·09 (1·02 – 1·17)	0·0086
Minor symptoms	3,054 (35·5%)	3,061 (36·2%)	0·98 (0·94 – 1·02)	0·39
Some restriction	2,016 (23·5%)	2,069 (24·5%)	0·96 (0·91 – 1·01)	0·13
Dependent (not requiring constant attention)	1,294 (15·1%)	1,273 (15·1%)	1·00 (0·93 – 1·07)	0·98
Fully dependent	696 (8·1%)	676 (8·0%)	1·01 (0·92 – 1·12)	0·79
Alive (disability status not known)	54 (0·6%)	41(0·5%)	..	..
Dead	1,463 (14·5%)	1,613 (16·0%)	0·91 (0·85 – 0·97)	0·0035

Data are umbers (%), unless otherwise indicated. Counts are for numbers of patients with at least one such event. RR=relative risk.
*Includes both fatal and non-fatal events. * Transfused patients only. ‡Analysis used logarithmic transformation mean units of blood products transfused.

Table 3: Vascular occlusion events, need for transfusion and surgery, and level of dependency

しかしながら、以上の考察が妥当であったとしても、本試験において線維素溶解活性の測定は実施しておらず、トラネキサム酸が他の作用機序ではなく、線維素溶解を弱めることにより効果発現をするとは断言できない。出血外傷患者におけるトラネキサム酸の作用機序に関する今後の研究が必要といえる。外傷患者での出血量の測定は困難である。出血の多くは受傷現場で起こり、病院内で起こる出血は例えば胸腔内、腹腔内、骨盤出血や軟部組織の出血のように、しばしば内部に隠れて数量化が困難である。しかしながら、今回の試験では、外傷患者における輸血の必要性や投与された輸血量に実質的な差は認めなかった。この結果は、輸血の必要性を検討するに当たり外傷患者で正確な出血量を見積もるのがいかに困難かを示唆していると言える。
またもう一つ考えられる理由としては、トラネキサム酸が初回負荷量の後、8時間持続点滴されたのに対し、輸血をするかの判断は入院直後になされた可能性である。更には、プラセボ投与群に比しトラネキサム酸投与群では死亡数が少なかったが、トラネキサム酸投与の結果生存した患者は、輸血を受ける機会もより多かったであろうと考えられる。（競合リスク）

トラネキサム酸の初回負荷は受傷後8時間以内に施行され、続いて8時間の持続点滴が行なわれた。出血死の大部分は受傷当日に起こること、またトラネキサム酸は出血を軽減させることで効果を表すという仮定のもと、早期の短期間投与が選択された。一般的に、第一病日以降は出血による死亡リスクは減少するが、血管閉塞のリスクが残る可能性があった。従って、トラネキサム酸が初期の出血リスクにのみ効果を発揮し、この治療により血管閉塞のリスクが増加する可能性がある時期には影響が出ないような投薬計画が選択された。トラネキサム酸投与群で致死的、非致死的血管閉塞の両方ともに増加が認められなかったことは、この投与計画が安全であるという確信につながる。全原因の死亡リスクで見たこの治療の効果は、受傷後の時間経過によって実質的な差を認めなかったが、

	TXA allocated	Placebo allocated	Risk ratio 99% CI
Time from injury (h)			
≤1	509/3,747 (13·6%)	581/3,704 (15.7%)	·87 (0·75–1·00)
>1 to ≤3	463/3,037 (15·2%)	528/2,996 (17·6%)	·87 (0·75–1·00)
>3	491/3,272 (15·0%)	502/3,362 (14·9%)	·00 (0·86–1·17)
χ^2_2=4·411; P=0·1102			
Systolic BP (mmHg)			
>89	702/6,878 (10·2%)	736/6,761 (10·9%)	·94 (0·82–1·07)
76–89	281/1,609 (17·5%)	313/1,689 (18·5%)	·94 (0·78–1·14)
<76	478/1,562 (30·6%)	562/1,599 (35·1%)	·87 (0·76–0·99)
χ^2_2=1·345; P=0·51			
GCS			
Severe (3–8)	796/1,789 (44·5%)	860/1,830 (47·0%)	·95 (0·86–1·04)
Moderate (9–12)	219/1,349 (16·2%)	249/1,344 (18·5%)	·88 (0·70–1·09)
Mild (13–15)	447/6,915 (6·5%)	502/6,877 (7·3%)	·88 (0·75–1·04)
χ^2_2=1·387; P=0·50			
Injury type			
Blunt	1,134/6,788 (16·7%)	1,233/6,817 (18·1%)	·92 (0·83–1·02)
Penetrating	329/3,272 (10·1%)	380/3,250 (11·7%)	·86 (0·72–1·03)
χ^2_1=0·791; P=0·37			
ALL PATIENTS	**1,463/10,060** (14·5%)	**1,613/10,067** (16·0%)	**91 (0·85–0·97)***
Two-sided p=0·0035			
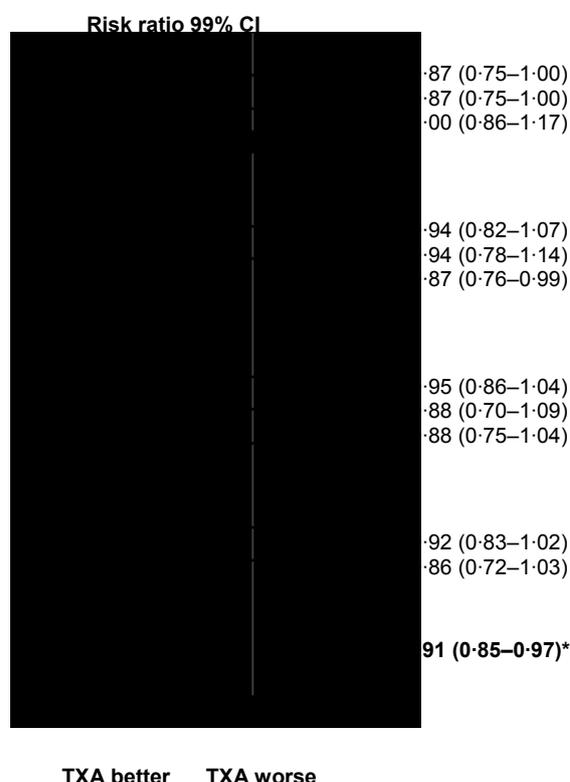
Figure 3: All-cause mortality by subgroups
GCS=Glasgow Coma Score. *95% CI.

初期治療の方がより効果的だろうと示唆する点はいくつかあった。しかしながら、それが事実でなかったとしても、出血死の大部分が受傷後数時間以内に起きているという事は、患者に一刻も早く治療を施すためにあらゆる努力がなされるべきということを意味するであろう。

本試験で使用されたトラネキサム酸の投与量は、本薬剤の外科手術における研究に基づいているが、それらの研究では初期負荷量は2.5mg/kgから100mg/kgの範囲に及び、維持量は0.25mg/kg/hから4mg/kg/hが1-12時間で投与されている[5]。失血及び輸血に関して、様々な投与量でトラネキサム酸の効果を調べた研究結果からは、高容量と低容量での有意差は認められていない。心臓外科手術における研究より、トラネキサム酸の10mg/kgの初回負荷とそれに続く1mg/kg/hの持続点滴により、線溶亢進を阻止するのに充分な血清濃度が得られるということ、またこれ以上高容量を投与しても、止血に対していかなる付加価値も与えないということが示されている。[18.19]

緊急の状況では、外傷患者の体重特定は困難なこともあり、固定量の投与が現実的である。従って、線溶亢進を抑制し、止血効果を発揮すると証明された範囲の中から固定量が選択された。また、身体の大きい

患者（>100kg）にも効果的な上に、小柄な患者（<50kg）でも安全と考えられる、つまりは外科研究で小柄な患者に投与したkgあたりの量で、副作用なく使用できた量が選択された。なお、より高容量のトラネキサム酸がより有効な治療効果を有するか否かに関しては、論議の余地があり、更なる研究が必要である。

トラネキサム酸が外傷性出血による死亡リスクを軽減させるという知見により、本薬剤が、出血により命が脅かされたり、障害が残る可能性のある他の病態においても有効である可能性が示唆される。外傷性脳損傷には、一般的に頭蓋内出血が付随するが、それは入院後に進展、または悪化し得る。外傷性の頭蓋内出血は死亡や障害のリスク増加に連関しており、病変の位置に関わらず、出血の程度が予後と強く相関している。[20−22]

もし、トラネキサム酸が単発性外傷性脳損傷後の頭蓋内出血を軽減するとすれば、患者の予後が改善する可能性があるだろう。頭蓋内出血の分野に及んでトラネキサム酸の効果を検証する研究が必要である。

更に、トラネキサム酸は外傷性出血以外の出血性疾患においてもその役割を有する可能性がある。産後出血は母体死亡の主要原因であり、年間10万人もの母体死亡の原因となっている。[23]

本薬剤が産後出血を軽減すると示唆する根拠はあるが、従来の研究の質は低く、どの研究も女性にとって重要なエンドポイントに関するトラネキサム酸の効果を評価するに充分な規模とは言えない。現在、産後出血を有する女性において、死亡および子宮摘出のリスクに関するトラネキサム酸の有効性を検討する大規模試験が進行中である。

結論として、本研究においてトラネキサム酸は広範囲に及ぶ医療設定で使用可能で、出血性外傷患者における死亡リスクを有害事象を認めることなく軽減させた。トラネキサム酸投与の選択肢は、全ての国で外傷患者を治療する医師たちに与えられるべきであり、またこの薬剤に関しては、WHO List of Essential Medicinesへの追加が検討されるべきである。最後に、本研究結果に基づいて、出血性外傷患者にはトラネキサム酸の使用を考慮すべきである。

CRASH-2 trial coordination
Writing Committee – Haleema Shakur (chair), Ian Roberts (UK), Raúl Bautista (Mexico), José Caballero (Peru), Tim Coats (UK), Yashbir Dewan (India), Hesham El-Sayed (Egypt), Tamar Gogichaishvili (Georgia), Sanjay Gupta (India), Jorge Herrera (Colombia), Beverley Hunt (UK), Pius Iribhogbe (Nigeria), Mario Izurieta (Ecuador), Hussein Khamis (Egypt), Edward Komolafe (Nigeria), María Acelia Marrero (Cuba), Jorge Mejía-Mantilla (Colombia), Jaime Miranda (Peru), Carlos Morales (Colombia), Oluwole Olaomi (Nigeria), Fatos Olldashi (Albania), Pablo Perel (UK), P V Ramana (India), R R Ravi (India), Surakrant Yutthakasemsunt (Thailand).
National co-ordinators – Jonathan Dakubo (Ghana), Tamar Gogichaishvili (Georgia), Nyoman Golden (Indonesia), Mario Izurieta (Ecuador), Hussein Khamis (Egypt), Edward Komolafe (Nigeria), Jorge Loría-Castellanos (Mexico), Jorge Mejía-Mantilla (Colombia), Jaime Miranda (Peru), Ángeles Muñoz (Spain), Vincent Mutiso (Kenya), Patrick Okwen (Cameroon), Zulma Ortiz (Argentina), María Pascual, CENCEC (Cuba), R Ravi (India), April Roslani (Malaysia), Stefan Trenkler (Slovakia), Annalisa Volpi (Italy), Surakrant Yutthakasemsunt (Thailand).
Trial Coordinating Centre team – Ian Roberts (clinical coordinator, chief investigator), Haleema Shakur (trial manager), Pablo Perel (regional coordinator), Lin Barnetson (data manager), Maria Ramos (trial administrator), Lisa Cook (assistant trial manager, regional coordinator from 2007), Taemi Kawahara (assistant trial manager, regional coordinator from 2007), Eni Balogun (regional coordinator from 2006), Matthew Berle (trial assistant from 2007), Collette Barrow (assistant administrator from 2008), Tony Brady (programmer to 2006), Chris Rubery (data assistant from 2009), Jackie Wayte (UK nurse co-ordinator from 2008), Cynthia To (data assistant 2007-2009).
Steering Committee – Ian Franklin (chair), Brigitte Chaudhry, Tim Coats, Charles Deakin, Steve Goodacre, Beverley Hunt, David Meddings, Richard Peto, Ian Roberts, Peter Sandercock.
Management Group – Ian Roberts (chair), Haleema Shakur, Tim Coats, Phil Edwards, Beverley Hunt, Maria Ramos.

Data Monitoring and Ethics Committee – Rory Collins (chair), Adrian Grant, John Myburgh, Alex Baxter (independent statistician).

CRASH-2 trial collaborators by country
Albania (115) – National Trauma Centre Hospital: Fatos Olldashi, Mihal Kerçi, Tefik Zhurda, Klotilda Ruçi; Spitali Civil Durres: Arben Banushi. *Argentina (51)* – Hospital Ángel Cruz Padilla: Mario Sardón Traverso, Juan Jiménez; Hospital Regional Rio Grande: Jorge Balbi; Hospital "4 de Junio" Dr Ramon Carrillo: Christian Dellera; Hospital Castro Rendón: Silvana Svampa; Hospital San Martín de La Plata: Gustavo Quintana; Hospital Municipal de Agudos "Dr Leonídas Lucero": Gustavo Piñero; Hospital Interzonal General de Agudos "Dr Oscar Alende": Jorge Teves.
Australia (15) – Nepean Hospital: Ian Seppelt; Sir Charles Gairdner Hospital: David Mountain; John Hunter Hospital: Zsolt Balogh. *Bangladesh (12)* – United Hospital Limited: Maniruz Zaman.
Belgium (50) – Sint-Vincentius Hospital: Patrick Druwé, Robert Rutsaert; Centre Hospitalier Regional de Namur: Guy Mazairac.
Cameroon (124) – Tombel District Hospital: Fogang Pascal, Zognou Yvette, Djeuchon Chancellin; St Theresa's Catholic Medical Centre: Patrick Okwen; Bamenda Provincial Hospital: Jules Djokam-Liapoe; Bali District Hospital: Ernest Jangwa; Bafut District Hospital: Lawrence Mbuagbaw; Fundong District Hospital: Ninying Fointama; St John of God Medical Centre: Nguemo Pascal. *Canada (2)* – Hamilton General Hospital: Frank Baillie. *China (51)* – Renji Hospital: Ji-yao Jiang, Guo-yi Gao, Yin-hui Bao. *Colombia (2,940)* – Hospital Universitário San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia: Carlos Morales, Juan Sierra, Santiago Naranjo, Camilo Correa, Carolina Gómez; Hospital Universitário San Jose de Popayan: Jorge Herrera, Liliana Caicedo, Alexei Rojas, Henry Pastas, Hugo Miranda; Hospital Pablo Tobon Uribe: Alfredo Constaín, Mayla Perdomo, Diego Muñoz, Álvaro Duarte, Edwin Vásquez; Hospital San Andrés de Tumaco: Camilo Ortiz, Bernardo Ayala, Hernán Delgado, Gloria Benavides, Lorena Rosero; Fundación Clínica Valle del Lili: Jorge Mejía-Mantilla, Ana Varela, Maríaisabel Calle, José Castillo, Alberto García; Clínica las Americas: Juan Ciro, Clara Villa, Roberto Panesso; Hospital General de Medellin: Luz Flórez, Argemiro Gallego; Hospital San Felix ESE: Fabián Puentes-Manosalva, Leonor Medina, Kelly Márquez; Hospital Universitário del Caribe: Adalgiza Reyes Romero, Ricardo Hernández, Julio Martínez; Hospital Universitário San Jorge: Wilson Gualteros; Hospital San Rafael Tunja: Zulma Urbina, Julio Velandia; Clínica La Estancia SA: Federico Benítez, Adolfo Trochez; Fundación Hospital San José de Buga: Andrés Villarreal, Pamela Pabón; Hospital Civil de Ipiales: Hernán Delgado; Hospital Universitário Departamental Nariño: Héctor López; Hospital Universitário del Valle: Laureano Quintero; Hospital Universitário de Neiva: Andrés Rubiano; Hospital Manuel Uribe Ángel: Juan Tamayo. *Cuba (575)* – Hospital Clínico-Quirúrgico Docente "Saturnino Lora": Marjoris Piñera; Hospital General Universitário "Carlos Manuel de Céspedes": Daimi Martínez, Heriberto Martínez; Hospital Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech": Eugenio Casola; Hospital Universitário "Arnaldo Milián Castro": Mario Domínguez, Carlos Herrera; Hospital Universitário "Dr Gustavo Aldereguía Lima": Marcos Iraola, Omar Rojas; Hospital Abel Santamaría Cuadrado: Irene Pastrana, Daniel Rodríguez, Sergio Álvarez de la Campa; Hospital Miguel Enríquez: Thorvald Fortún; Hospital General Calixto García: Martha Larrea; Hospital Antonio Luaces Iraola: Lensky Aragón; Hospital Provincial Docente VI Lenin: Aida Madrazo.
Czech Republic (17) – Research Institute for Special Surgery and Trauma: Petr Svoboda. *Ecuador (1,198)* – Hospital Luis Vernaza: Mario Izurieta, Alberto Daccach, Mónica Altamirano, Antonio Ortega, Bolívar Cárdenas, Luis González; Hospital José Carrasco Arteaga: Marcelo Ochoa, Fernando Ortega, Fausto Quichimbo, Jenny Guiñanzaca; Hospital de Niños Dr Roberto Gilbert Elizalde: Ines Zavala, Sayra Segura; Hospital Naval Guayaquil: Johnny Jerez; Hospital Alcivar: Daniel Acosta; Hospital "Dr Rafael Rodríguez Zambrano": Fabián Yánez; Clínica De Especialidades Medicas "San Gregorio": Rubén Camacho.
Egypt (2,234) – Mataria Teaching Hospital: Hussein Khamis, Hossam Shafei, Ali Kheidr, Hani Nasr, Moetaz Mosaad, Safwat Rizk; Suez Canal University: Hesham El Sayed, Taha Moati, Emad Hokkam; Aswan Teaching Hospital: Mamdouh Amin, Hany Lowis, Medhat Fawzy, Nabil Bedir, Mohamed Aldars. *El Salvador (84)* – Hospital Nacional Rosales: Virginia Rodríguez, Juan Tobar, Jorge Alvarenga.
Georgia (1,783) – Tbilisi State University Clinical Hospital 'I Javakhishvili': Budu Shalamberidze, Elza Demuria, Nikoloz Rtveliashvili, Gocha Chutkerashvili, David Dotiashvili; Tbilisi First Hospital, University Clinic, Neurosurgery Center: Tamar Gogichaishvili, George Ingorokva, David Kazaishvili, Besik Melikidze, Natia Iashvili; Tbilisi City Hospital #1: Gia Tomadze, Manana Chkhikvadze, Leri Khurtsidze, Zviad Lomidze, Diana Dzagania; Tbilisi State Medical University ER Department: Nikoloz Kvachadze,

Giorgi Gotsadze, Vakhtang Kaloiani; Institute of Critical Care Medicine: Nino Kajaia.
Ghana (136) – Korle Bu Teaching Hospital: Jonathan Dakubo, Simon Naaeder, Priscilla Sowah; Nyinahin Government Hospital: Adamu Yusuf, Alhaji Ishak; Sogakope District Hospital: Paul Selasi-Sefenu; Methodist Hospital Wenchi: Ballu Sibiri; Effia Nkwanta Regional Hospital: Sampson Sarpong-Peprah; Saint Theresa's Hospital: Theodore Boro. *India (4,768)* – Medical Trust Hospital Kochi: Kanjithanda Bopaiah, Kishore Shetty, Raja Subbiah, Lukman Mulla, Anand Doshi; Christian Medical College Ludhiana: Yashbir Dewan, Sarvpreet Grewal, Pradipta Tripathy, Jacob Mathew, Bharat Gupta; Aditya Neuroscience Centre: Anil Lal, Majulie Choudhury; Sri Sai Hospital: Sanjay Gupta, Smita Gupta, Arun Chug; Care Hospital: Venkataramana Pamidimukkala, Palaniappan Jagannath, Mohan Maharaj, Ramaraju Vommi, Naresh Gudipati; North Bengal Neuro Research Centre: W H Chhang; Sheth VS General Hospital and NHL Municipal College: Pankaj Patel, Nilay Suthar, Deepa Banker, Jyotish Patel; LTM Medical College and General Hospital: Satish Dharap, Ranjeet Kamble, Shraddha Patkar, Sushil Lohiya; Government Medical College and Associated Hospitals Jammu: Rakesh Saraf, Dinesh Kumar, Satish Parihar, Rahul Gupta; MKCG Medical College: Rasananda Mangual, Alagumuthu, Don Kooper, Chinmaya Mohapatra; Christian Medical College Hospital Vellore: Suresh David, Wesley Rajaleelan, Appas; KLE Hospital and Medical Research Centre: Ashok Pangi, Vivek Saraf, Santhosh Chikareddy; NKP Salve Institute of Medical Sciences and Lata Mangeshkar Hospital: Sushil Mankar, Anil Golhar, Rahul Sakhare, Nilesh Wagh; Sanjivani Diagnostics and Hospital: Anil Lal, Dhiman Hazarika; Parkar Hospital: Pratyush Chaudhuri; Jeevan Jyoti Hospital and Research Centre: Prakash Ketan; Mansarovar Hospital: Govindbhai Purohit, Yogesh Purohit, Mandakini Pandya; Postgraduate Institute of Medical Science Rohtak: Rakesh Gupta, Shashi Kiran, Saurab Walia; Goyal Hospital Jalna: Sonam Goyal, Sidhant Goyal, Satish Goyal; Government Medical College Chandigarh: Sanjay Gupta, Ashok Attri, Rajeev Sharma; Oberai Hospital: Ashok Oberai, Mahesh Oberai, Supriya Oberoi; Rajeev Gandhi Memorial Hospital and Research Centre: Gajendra Kant Tripathi; Calicut Medical College Hospital: Vijayan Peettakkandy, Premkumar Karuthillath, Pavithran Vadakammuriyil; Krishnamai Medical and Research Foundation's NIKOP Hospital: Jalindar Pol, Sunita Pol, Manisha Saste; St Stephen's Hospital: Subrat Raul, Shashi Tiwari, Neileino Nelly; Government Rajaji Hospital: M Chidambaram; Medical College Trivandrum: Viswanathan Kollengode, Sam Thampan; Sanjeevani Hospital: Sunder Rajan, Sushrut Rajan; Kamineni Hospital: Subodh Raju, Renuka Sharma; Sri Sakthi Hospital: Subbiah Venkatesh Babu, Chellappa Sumathi; Bhattacharya Orthopaedic and Related Research Centre: Protyush Chatterjee, Alok Agarwal; Sushrut Hospital: Hemant Magar, Meera Magar; All India Institute of Medical Sciences: Manmohan Singh, Deepak Gupta; GM Hospital (P): LTD: Anil Lal, Kamal Haloi; Government Medical College and Superspeciality Hospital Nagpur: Varsha Sagdeo, Pramod Giri; Government Medical College New Civil Hospital: Nimesh Verma, Ravi Jariwala, Ashish Goti; Chikitsa Hospital: Aman Prabhu-Gaonkar, Sagar Utagi; Apollo Health City: Mahesh Joshi, Ruchit Agrawal; Apex Neurotrauma and Superspeciality Hospital: Gopal Sharma, Gurvinder Saini; Neuro Center Gola Ghat: Vinod Tewari; NSCB Medical College: Yad Yadav, Vijay Parihar; BGS Global Hospital: Neelam Venkataramana, Shailesh Rao; Chettinad Hospital and Research Institute: Narayana Reddy; Sir Sayajirao General Hospital and Medical College Baroda: Virsing Hathila; Goyal Hospital and Research Centre Jodhpur: Vithal Das; Krishna Surgical Hospital and Trauma Care Centre: Kantibhai Agaja; Nizam's Institute of Medical Sciences: Aniruddh Purohit; Niramay Hospital: Akilesh Lahari; Apex Hospital Bhopal: Rajesh Bhagchandani; Dr Jeyasekharan Medical Trust: Bala Vidyasagar; Himalayan Institute of Medical Sciences: P K Sachan; Apollo Gleneagles Hospitals: Tanmoy Das; Civil Hospital Gandhinagar: Sharad Vyas; Sukhdev Raj Soin Hospital: Sujoy Bhattacharjee; Sancheti Institute for Orthopaedics and Rehabilitation: Parag Sancheti; St James Hospital: T Manoj; Al Shifa Hospital: Mubarak Moideen; Anant Institute of Medical Sciences: Kailash Pansey; Vinayaka Mission Hospital: V P Chandrasekaran; Gauhati Medical College and Hospital: Kabul Saikia; Krishna Hospital and Medical Research Centre: Hoshedar Tata; Ruby Hall Clinic: Sanjay Vhora; Shreejee Hospital: Aniket Shah; Nazareth Hospital: Gordon Rangad; Ganga Hospital: S Rajasekaran; Vadamalayan Hospitals: S T Shankarlal; Devadoss Multispecialty Hospital: Sathish Devadoss; KIOT Hospital: M Saleem; Baby Memorial Hospital: Haroon Pillay; Bethany Hospital: Zulfiquer Hazarika; Suretech Hospital and Research Centre: Parikshit Deshmukh; Surya Hospital: S P Murugappan; Apollo Clinic Varanasi: Amit Jaiswal; Fortis Escorts Hospital: Deepak Vangani; Gokul Hospital and Trauma Centre: Prakash Modha; International Hospital Assam: Chawngrolien Chonzik; Lifeline Multispeciality Hospital: Megha Praveen; Meenakshi Mission Hospital and Research Centre: Vijaya Sethurayar; MOSC Medical College Hospital: Sojan Ipe; MS Ramaiah Memorial Hospital: Naresh Shetty; Saykhedkar Hospital and Research Centre: Aniket Shah; Shanti Mukand Hospital: R P Gupta; Shri KM Memorial Jain Heart and General Hospital: Vinod Jain; Usha Hospital: Ketan Shah. *Indonesia (706)* – Soebandi Hospital Jember: Moch Dwikoryanto; Sanglah General Hospital: Nyoman Golden, Kuning Atmadjaya, Ketut Wiargitha, Ketut Sudiasa, Gede Suwedagatha; Saiful Anwar General Hospital: Farhad Bal'afif; Dr Soetomo General Hospital: Vicky Budipramana, Tabrani, Agung Lemuel; Cipto Mangunkusumo Hospital: Susilo Chandra; Muhammadiyah Lamongan Hospital: Faisol Ama. *Iran (134)* – Nemazi Hospital: Ehsan Sherafatkazemzadeh, Ehsan Moradi, Alireza Sheikhi; Erfan Hospital: Ali Ziaee, Ahmad Fanaei; Loqman Medical Center: Esmaeil Hajinasrollah; Imam Hosain Hospital: Kamran Heidari. *Iraq (392)* – Diwaniyah College of Medicine: Bassim Mohammad, Najah Hadi. *Italy (57)* – Spedali Civili di Brescia: Giovanna Perone, Elena de Peri; Azienda Ospedaliera Di Parma: Annalisa Volpi. *Jamaica (11)* – University Hospital of the West Indies: Jean Johnson. *Japan (9)* – Fukuoka University Hospital: Masayoshi Abe. *Kenya (31)* – Kenyatta National Hospital: Vincent Mutiso, Benjamin Okanga; Kapenguria District Hospital: Daniel Ojuka. *Malaysia (216)* – Hospital University Science Malaysia: Baharudin Abdullah, Hishamuddin Rahman, Yazid Noh; Sungai Buloh Hospital: Sabariah Jamaluddin, Hasnah Dawal; University of Malaya Medical Centre: April Roslani, Chee-Wei Law, P Devashanti; Hospital Tengku Ampuan Rahimah: Yusof Wahab, Shanta Velaiutham; Ampang Hospital: Ridzuan Dato. *Mexico (479)* – Hospital General Regional 25: Jorge Loría, Erandy Montes, Eduardo Gómez, Víctor Cazales, Paúl Bautista; Hospital Gustavo Rovirosa: Raúl Bautista, David Ahumada, Edwin Hernández, Germahin Velásquez; Hospital General de Uruapan "Dr Pedro Daniel Martínez": Patricia Ortega, Gabriel Lira, Francisco Estrada; Hospital General Ecatepec Las Américas: Jorge Martínez; Hospital General La Perla: Juan Martínez; Hospital General de Ecatepec "Dr José María Rodríguez": Julio Casasola. *Nigeria (2,053)* – National Hospital Abuja: Oluwole Olaomi, Yari Abubakar, Kanati Apollo, Olawale Badejo, Ogemdi Ihekire; University of Benin Teaching Hospital: Pius Iribhogbe, Olugbenga Oludiran, Emmanuel Obeta, Collins Okojie, Ernest Udefiagbon; Obafemi Awolowo University

Teaching Hospitals: Edward Komolafe, Patrick Olaleye, Tochukwu Uzochukwu, Uvie Onakpoya; Irrua Specialist Teaching Hospital: Andrew Dongo; Olabisi Onabanjo University Teaching Hospital: Lateef Thanni; University College Hospital Ibadan: Adefemi Afolabi, Titilade Akinola, Adeyinka Ademola, Olusola Akute; Ahmadu Bello University Teaching Hospital: Lawal Khalid, Lawal Abubakar, Muhammad Aminu, Mike Ogirima; Baptist Medical Centre: Ambrose Attansey, Durodola Michael, Olaniran Aremu; University of Ilorin Teaching Hospital: Odebode Olugbenga, Udoffa Ukpong, Yusuf Salman; Enugu State University Teaching Hospital: Nene Obianyo, Chinenye Ani, Roderick Ezeadawi; LAUTECH Teaching Hospital: Oluwadiya Kehinde, Agodirin Olaide; Federal Medical Centre Makurdi: Andrea Jogo, Terna Bitto; Nnamdi Azikiwe University Teaching Hospital: Stanley Anyanwu, Okechukwu Mbonu; Lagos State University Teaching Hospital: Mobolaji Oludara, Michael Somoye; Usmanu Danfodiyo University Teaching Hospital: Bello Shehu, Nasir Ismail; National Orthopaedic Hospital Enugu: Amechi Katchy; University of Calabar Teaching Hospital: Rowland Ndoma-Egba, Ngim Grace-Inah; University of Abuja Teaching Hospital: Zumnan Songden, Abdulrahman Abdulraheem; University of Uyo Teaching Hospital: Akpan Otu, Timothy Nottidge; Federal Medical Centre, Yenagoa: Domingo Inyang, David Idiapho; Seventh Day Adventist Hospital: Herb Giebel; Federal Medical Centre Birnin-Kebbi: Ramatu Hassan; Abia State University Teaching Hospital: Adeyinka Adisa; Wesley Guild Hospital: Akinbolaji Akinkuolie; Federal Medical Centre, Umuahia: Kalu Okam; University of Maiduguri Teaching Hospital: Abubakar Musa; National Orthopaedic Hospital, Igbobi: Ignatius Falope; University of Nigeria Teaching Hospital Enugu: John Eze. *Peru (452)* – Hospital Regional Docente de Trujillo: José Caballero, Wenceslao Azabache, Oscar Salirrosas; Hospital Nacional Hipolito Unanue: Alonso Soto, Elfi Torres, Gloria Ramírez, Mónica Pérez; Clinica Santa Ana: Cesar Malca; Hospital La Caleta: Juan Velez; Hospital Nacional Sergio E Bernales: Raul Yepez; Hospital de Apoyo de Sullana: Hernan Yupanqui; Hospital IV Essalud Huancayo: Pedro Lagos; Hospital Nacional Arzobispo Loayza: Diana Rodriguez; Hospital Municipal Los Olivos: Jorge Flores; Hospital Jose Cayetano Heredia: Anselmo Moya; Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo: Alejandro Barrionuevo; Hospital Nacional Dos De Mayo: Marco Gonzales-Portillo; Hospital Nacional Cayetano Heredia: Edgar Nunez. *Saudi Arabia (70)* – King Khalid University Hospital: Abdelazeem Eldawlatly, Mohammed Al Naami, Bilal Delvi; King Khalid National Guard Hospital: Walid Alyafi. *Serbia (1)* – Klinicki Centar Srbije: Branko Djurovic. *Singapore (2)* – National Neuroscience Institute: Ivan Ng. *Slovakia (38)* – FNsP Ružinov: Aktham Yaghi; NsP Poprad: Anton Laincz; NsP JA Reiman Hospital: Stefan Trenkler; Faculty Hospital F D Roosevelta: Jozef Valky. *South Africa (76)* – Dr George Mukhari Hospital: Mphako Modiba, Peter Legodi, Thomas Rangaka; George Provincial Hospital: Lee Wallis. *Spain (23)* – Hospital Universitário Virgen del Roció: Ángeles Muñoz; Hospital Ramón y Cajal de Madrid: Ana Serrano; Hospital Universitário Germans Trias i Pujol: Maite Misis; Hospital Torrecardenas: Martin Rubi; Hospital Universitário Virgen de la Victoria: Victoria de la Torre. *Sri Lanka (103)* – National Hospital of Sri Lanka: Ranjith Ellawala, Samitha Wijeratna, Lukshrini Gunaratna, Crishantha Wijayanayaka. *Tanzania (64)* – Muhimbili Orthopaedic Institute: Kitugi Nungu, Billy Haonga, Grenda Mtapa. *Thailand (903)* – Khon Kaen Regional Hospital: Surakrant Yutthakasemsunt, Warawut Kittiwattanagul, Parnumas Piyavechvirat, Tawatcahi Impool, Santipong Thummaraj; Pattani Hospital: Rusta Salaeh; Suratthani Hospital: Sakchai Tangchitvittaya; Bhumibol Adulyadej Hospital: Kamol Wattanakrai, Teerasak Jiravongbunrod, Chatchai Soonthornthum; Lampang Hospital: Surasak Meephant; Rayong Hospital: Pusit Subsompon; Roi-Et Hospital: Phaiboon Pensuwan; Phrae Hospital: Wicheanrat Chamnongwit. *Tunisia (36)* – Hospital Habib Thameur: Zouheir Jerbi, Abderraouef Cherif. *UK (134)* – University Hospital of North Staffordshire: Mark Nash; Royal London Hospital: Tim Harris; Leicester Royal Infirmary: Jay Banerjee; Nottingham University Hospitals NHS Trust: Ramzi Freij; Frenchay Hospital: Jason Kendall; Countess of Chester Hospital: Stephen Moore; Hull Royal Infirmary: William Townend; Royal Sussex County Hospital: Rowland Cottingham; Derby Hospitals NHS Trust: Dan Becker; Bedford Hospital NHS Trust: Stuart Lloyd; Royal Liverpool University Hospital: Peter Burdett-Smith; Colchester General Hospital: Kazim Mirza; Royal Lancaster Infirmary: Andrew Webster; Worthing Hospital: Suzanne Brady, Amanda Grocutt; Darent Valley Hospital: John Thurston; Hope Hospital: Fiona Lecky; Northern General Hospital: Steve Goodacre. *Zambia (62)* – University Teaching Hospital, Lusaka: Yakub Mulla, Dennis Sakala; Nchanga North General Hospital: Charles Chengo.

Conflict of interest

Members of the Writing Committee declared that they have no conflicts of interest.

Acknowledgements:

Telephone randomisation system, unblinding, and adverse event reporting service was provided by CTSU, University of Oxford, Oxford, UK. Randomisation codes were generated by Alan Young of CTSU. The London School of Hygiene & Tropical Medicine supported the core trial coordinating staff during the first year of the trial set-up. Funding for the run-in stage was provided by J P Moulton Charitable Foundation and the BUPA Foundation. A grant-in-aid for purchasing the tranexamic acid and placebo was provided by Pfizer. The main phase of this trial was funded by the UK NIHR Health Technology Assessment programme and will be published in full in the Health Technology Assessment journal series. The views and opinions expressed therein are those of the authors and do not necessarily reflect those of the Department of Health.

References

1. Peden M, McGee K, Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Geneva: World Health Organization, 2002.

2. Gosselin RA, Spiegel DA, Coughlin R, Zirkled LG. Injuries: the neglected burden in developing countries. *Bull World Health Organ* 2009; **87**: 246.

3. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; **38**: 185–93.

4. Lawson JH, Murphy MP. Challengers for providing effective hemostasis in surgery and trauma. Sem Hematol 2004; **41**: 55-64.

5. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **4**: CD001886.

6. Okamoto S, Hijikata-Okunomiya A, Wanaka K, Okada Y, Okamoto U. Enzyme Controlling Medicines: Introduction. *Semin Thromb Hemost*. 1997; **23**: 493–501

7. Coats T, Roberts I, Shakur H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Sys Rev* 2004; **4**: CD004896.

8. Baigent C, Peto R, Gray R, Parish S, Collins R. Large-scale randomized evidence: trials and meta-analyses of trials. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, eds. Oxford Textbook of Medicine (5th edn). Oxford: Oxford University Press, 2010: 31–45.

9. Perel P, Edwards P, Shakur H, Roberts I. Use of the Oxford Handicap Scale at hospital discharge to predict Glasgow Outcome Scale at 6 months in patients with traumatic brain injury. *BMC Med Res Methodol* 2008, **8**: 72.

10. Duley L, Antman K, Arena J, et al. Specific barriers to the conduct of randomized trials. *Clin Trials* 2008: **5**: 40-48.

11. Sterne J, White I, Carlin J, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009; **338**: b2393.

12. Rogers A, MacMahon S. Systematic underestimation of treatment effects as a result of diagnostic test inaccuracy: implications for the interpretation and design of thromboprophylaxis trials. *Thromb Haemost* 1995; **73**: 167-71.

13. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypo-perfusion induces systematic anticoagulation and hyper-fibrinolysis. *J Trauma* 2008; **64**: 1211-17.

14. Ekbäck G, Axelsson K, Ryttberg L, et al. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery. *Anesth Analg* 2000; **91**: 1124-30.

15. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006; **60**: S3-11.

16. Mock CN, Jurkovich GJ, nii-Amon-Kotei D, Arreola-Risa C, Maier RV. Trauma mortality patterns in three nations at different economic levels: implications for global trauma system development. *J Trauma* 1998; **44**: 804–12.

17. Wyatt J, Beard D, Gray A, Busuttil A, Robertson C. The time of death after trauma. *BMJ* 1995; **310**: 1502.

18. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Ana*lg 2001; **92**: 1131-36.

19. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995; **82**: 383-92.

20. MRC CRASH Trial Collaborators. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ* 2008; **12**: 12

21. Maas AI, Steyerberg EW, Butcher I, et al. Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; **24**: 303–14

22. Perel P, Roberts I, Bouamra O, Woodford M, Mooney J, Lecky F. Intracranial bleeding in patients with traumatic brain injury: A prognostic study. *BMC Emerg Med* 2009, **9**: 15

23. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. Lancet 2010; **375**: 1609-23.

24. Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H. Anti-fibrinolytic agents in postpartum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; **9**: 29.

25. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): Tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials* 2010; **11**: 40.